

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E  
*położnictwo*Dysplazja tanatoforyczna u płodu  
– opis przypadku

## Thanatoforic dysplasia – case report

Pietryga Marek<sup>1</sup>, Iciek Rafał<sup>1</sup>, Brązert Maciej<sup>2</sup>, Wender-Ożegowska Ewa<sup>1</sup>, Brązert Jacek<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinika Położnictwa i Chorób Kobiect Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>2</sup> Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Streszczenie

W artykule opisano przypadek zdiagnozowanej prenatalnie letalnej postaci dysplazji tanatoforycznej typu 1. Charakterystycznymi cechami tej wady w badaniu ultrasonograficznym są: skrócenie kości kończyn długich, wygięcie kości udowych, hipoplazja klatki piersiowej, powiększenie obwodu brzucha, nadmiernie wysklepione czoło, makrocefalia, wielowodzie.

Wada jest związana z mutacją genu receptora czynnika wzrostu fibroblastów FGFR-3 zlokalizowanym na chromosomie 4. Dziedziczenie wady jest prawdopodobnie autosomalne dominujące, ale większość przypadków wynika z mutacji powstających de novo. Rokowanie jest skrajnie niekorzystne.

W artykule przedstawiono opisy badań ultrasonograficznych oraz badań dodatkowych użytecznych w diagnostyce różnicowej tej wady.

Słowa kluczowe: **dysplazja tanatoforyczna / mutacja / osteopatia / makrocefalia /  
/ wielowodzie /**

## Summary

The case report presents a prenatal diagnosis of a fetus with thanatoforic dysplasia.

Characteristic features in this syndrome are: extremely short limbs with curved thigh bones, narrow chest, enlarged abdomen, prominent forehead, dysmorphic face, macrocephaly, polyhydramnion.

The malformation results from the mutation in fibroblast growth factor receptor gene (FGFR-3) which is located in chromosome 4. TD is considered to be an autosomal dominant but most cases are caused by new mutations in the FGFR-3 gene. The prognosis in this malformation is extremely poor.

The article presents ultrasound and additional investigations which might be useful in differential diagnosis.

Key words: **thanatophoric dysplasia / mutation / osteopathy / macrocephaly /  
/ polyhydramnios /**

## Adres do korespondencji:

Marek Pietryga  
Klinika Położnictwa i Chorób Kobiect  
Katedra Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
60-535 Poznań, ul. Polna 33  
tel.: +48 61 8419 334  
e-mail: kpichk@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: **23.03.2009**  
Zaakceptowano do druku: **10.12.2009**

## Wstęp

Dysplazją tanatoforyczną (*thanatophoric dysplasia*, *thanatophoric dwarfism* - TD, z gr. *θανάτηνοπος* - „śmiercionośny”) nazywa się ciężki zespół wad wrodzonych spowodowany mutacją w genie FGFR3 w locus 4p16.3 kodującym receptor czynnika wzrostu fibroblastów-3. Wyróżnia się szereg podtypów dysplazji tanatoforycznej, klasyfikowanych na podstawie obrazu ultrasonograficznego, wśród których dysplazja tanatoforyczna typu 1 (TD-1) oraz 2 (TD-2) stanowią najczęściej obserwowane podtypy tego zaburzenia.

W tabeli 1 przedstawiono znane postacie letalne dysplazji kostno-szkieletowych [1]. Zarówno dysplazja śmiertelna typu 1 jak i 2 są związane z mutacjami genu FGFR3. W TD-1 często obserwowanymi mutacjami są: substitucja tyrozyny na cysteinę w pozycji 373 łańcucha białkowego (Tyr373Cys), seryny na cysteinę w pozycji 249 (Ser249Cys) oraz argininy na cysteinę w pozycji 248 (Arg248Cys) [2, 3].

Ponadto istnieje prawdopodobnie wiele innych, nieodkrytych jeszcze mutacji FGFR-3, powodujących TD-1 u płodu. W TD-2 najczęściej spotykaną mutacją jest zamiana lizyny na glutaminian w pozycji 650 łańcucha białkowego (Lys650Glu). Wszystkie mutacje łańcucha białkowego są konsekwencją zamiany nukleotydów w łańcuchu DNA.

Dysplazja tanatoforyczna TD-1 stanowi jedną z najczęściej występujących letalnych dysplazji kostno-szkieletowych, częstość występowania wynosi około 1:17 000 [4]. Większość przypadków może być rozpoznana prenatalnie na podstawie badania USG, najczęściej w II i III trymestrze ciąży a niekiedy także w I trymestrze.

Najczęściej występującymi cechami TD-1 są: skrócenie kości długich kończyn (kości udowe wygięte w kształcie „słuchawek telefonicznych”), powiększony obwód główki (makrocefalia), wklęsłej nasady nosa („nos siodełkowaty”), nadmierne wysklepione czoło [5]. Stwierdza się ponadto prawidłowy, owalny obwód główki, w odróżnieniu od TD-2, gdzie czaszka ma kształt „liścia kończyny”, co jest spowodowane przedwczesnym zarośnięciem szwów czaszki [6, 7]. Klatka piersiowa płodu jest często hipoplastyczna, zwężająca się dogłowo, co w połączeniu z brzuchem płodu wysklepionym ponad jej poziom, tworzy obraz „korka od szampana”. Tułów jest długi, mogą współistnieć nieprawidłowości w obrębie kręgosłupa (płaskie trzony kręgów) oraz dodatkowe cechy dysmorfii w obrębie głowy (np. nisko osadzone uszy) [5, 6].

Wada w większości przypadków przebiega z wielowodziem, ale opisywane są także przypadki z prawidłowym indeksem płynu owodniowego [6].

Rokowanie w śmiertelnych postaciach dysplazji kostno-szkieletowej jest skrajnie niekorzystne. Często dochodzi do obumarcia wewnątrzmacicznego płodu dotkniętego wadą. Większość noworodków ginie w pierwszych godzinach życia z powodu niewydolności oddechowej [9]. Znane są nieliczne przypadki przeżycia do około 3 miesiąca życia.

## Cel pracy

W niniejszym artykule opisano rozpoznany prenatalnie, w II trymestrze ciąży, przypadek dysplazji tanatoforycznej u płodu, który w trakcie diagnostyki różnicowej przed i poporodowej zakwalifikowano jako dysplazję tanatoforyczną typu 1 (TD-1).

## Opis przypadku

Do kliniki została przyjęta 28-letnia pierwsiastka, w ciąży I, tydzień 33, z powodu stwierdzonych w uprzednich badaniach ultrasonograficznych cech zahamowania wzrostu kończyn płodu. W badaniu z 23 tygodnia ciąży stwierdzono skrócenie kości długich kończyn górnych i dolnych, których długość odpowiadała 16 tygodniowi ciąży. Dodatkową cechą w tym badaniu była mała klatka piersiowa, z kardiomegalią względną. Opis tego badania przedstawia tabela 1.

W kolejnych badaniach ultrasonograficznych wykonanych w Klinice Położnictwa i Chorób Kobiectych w 33 oraz 35 tygodniu ciąży stwierdzono cechy mogące odpowiadać jednemu z podtypów letalnych dysplazji kostno-szkieletowych. Zestawienie rodzajów dysplazji kostno-szkieletowych o charakterze letalnym przedstawia tabela 2.

Szczegółowa analiza biometrii płodu w 33 tygodniu ujawniła istnienie następujących nieprawidłowości: u płodu w położeniu podłużnym miednicowym stwierdzono skrócenie wszystkich kości długich kończyn o długości odpowiadającej 16-17 tygodniowi ciąży, zwiększony obwód główki odpowiadający 38 tygodniowi ciąży, masa płodu około 2300g. Biometrię płodu z 33 tygodnia ciąży przedstawia tabela 3.

Szczegółowa analiza anatomii płodu ujawniła następujące nieprawidłowości: kości udowe wygięte w kształcie „słuchawek telefonicznych”, kości ramienne i przedramienia skrócone, obrzęk tkanki podskórnej kończyn górnych, hipoplastyczną klatkę piersiową w kształcie lejka, zwężającą się dogłowo. Występowanie nadmiernie wysklepionego brzucha płodu w przekroju strzałkowym tworzyło wraz z hipoplastyczną klatką piersiową obraz „korka od szampana”. Ponadto stwierdzono wydłużenie tułowia płodu, deformację kręgosłupa z lordozą lędźwiową oraz płaskimi trzonami kręgów. W obrębie główki płodu stwierdzono powiększenie wymiaru dwuciemieniowego, z prawidłowym owalnym obrazem w przekroju poprzecznym. Szereg nieprawidłowości obserwowanych w obrębie twarzoczaszki obejmował wklęsłą nasadę nosa, tworzącą wraz z czołem „obraz siodła”. Inną cechą dysmorficzną w obrębie głowy było nisko osadzone ucho. Wada przebiegała z wielowodziem – indeks płynu owodniowego w 33 tygodniu ciąży wynosił 25cm.

Wymienione cechy ultrasonograficzne są przedstawione na rycinach 1-8.

W wykonanej echokardiografii płodu stwierdzono prawidłową budowę serca, bez cech niewydolności krążenia.

Wobec dużego prawdopodobieństwa istnienia u płodu aberracji chromosomalnej, wykonano w 20 tygodniu ciąży amniopunkcję genetyczną. Stwierdzono prawidłowy kariotyp żeński (46, XX), wykluczono trisomię 18, 21. Ponadto celem przybliżenia rozpoznania wykonano także test na obecność mutacji FGFR-3. Uzyskano wynik ujemny w zakresie mutacji c.1138G>A (Gly380Arg) oraz c.1138G>C. Mutacje te występują w 95% przypadków nieletalnych postaci dysplazji kostno-szkieletowych [10, 11].

Ciąża została ukończona w 37 tygodniu cięciem cesarskim (wskazanie: położenie miednicowe płodu u pierwsiastki, wada płodu). Urodzono noworodka płci żeńskiej o masie 2900g, skala Apgar: 1 minuta – 3 pkt, 5 minuta – 3 pkt. W badaniu gazometrycznym: pH żyły pępowinowej – 7,31, BE – (-2,60), pH tętnicy pępowinowej – 7,21 BE – (-2,60). Noworodek został zaintubowany w 2 minucie życia z powodu niewydolności oddechowej.

## Dysplazja tanatoforyczna u płodu – opis przypadku.

**Tabela I.** Wymiary płodu w 23 tygodniu ciąży. Skrócenie kości długich.

Biometria płodu z 23 tygodnia ciąży		
BPD	58,4 mm	24w0d (Hadlock, 84)
HC	211,4 mm	23w2d (Hadlock, 84)
AC	172,4 mm	22w2d (Hadlock, 84)
FL	<b>22,4 mm</b>	<b>16w2d (Hadlock, 84)</b>
HL	<b>23,0 mm</b>	<b>17w1d (Jeanty, 84)</b>
TIB	<b>16,2 mm</b>	<b>15w5d (Jeanty, 84)</b>
ULN	<b>19,8 mm</b>	<b>16w6d (Jeanty, 84)</b>
HUM	<b>23,0 mm</b>	<b>17w1d (Jeanty, 84)</b>
Przypuszczalna masa płodu: 337g (Hadlock).		
Anatomia płodu (nieprawidłowości):		
Wszystkie kości długie skrócone 4-6 tygodni,		
prawidłowa mineralizacja, brak złamań.		
Mała klatka piersiowa.		

**Tabela II.** Letalne postacie dysplazji kostno-szkieletowej.

Letalne postacie dysplazji kostno-szkieletowej
Hipofosfatazja i morfologicznie podobne zaburzenia. Punktowa dysplazja chrzęstna i podobne zaburzenia. Brak powstawania chrząstek i podobne zaburzenia.
<b>Dysplazja śmiertelna i podobne zaburzenia:</b>
<b>Dysplazja śmiertelna typu 1.</b>
<b>Dysplazja śmiertelna typu 2.</b>
<b>Homozygotyczna postać achondroplazji.</b>
<b>Letalna postać achondroplazji.</b>
<b>Postać Glasgow.</b>
Letalne postacie dysplazji chrzęstnej przy płaskim kręgosłupie. Zespoły krótkiego żebra i polidaktylii. Letalne postacie dysplazji metatropicznej. Zaburzenia podobne do dysplazji kolana. Letalne postacie dysplazji chrzęstno-stawowej z zaznaczonymi nieprawidłowościami w obrębie kości długich. Wrodzona łamliwość kości i podobne zaburzenia. Letalne schorzenia wiotkimi kośćmi.

**Tabela III.** Analiza biometrii płodu w 33 tygodniu ciąży

Biometria płodu z 33 tygodnia ciąży
Położenie płodu podłużne miednicowe, FHR – widoczny, 142/min.
<u>Biometria płodu:</u>
<b>BPD 92 mm 37 Hbd + 3, (Hadlock, 84)</b>
<b>HC 336 mm 38 Hbd + 3, (Hadlock, 84)</b>
<b>AC 285 mm 32 Hbd + 4, (Hadlock, 84)</b>
<b>FL 24 mm 17 Hbd + 2, (Hadlock, 84)</b>
<b>HL 22 mm 16 Hbd + 5, (Jeanty, 84)</b>
Przypuszczalna masa płodu:
2484g (Shepard), 1230g (Hadlock 1), 1001g (Hadlock 2).
Anatomia płodu (nieprawidłowości):
<b>Liczne deformacje układu kostnego u płodu</b> <b>(kości długie, głowa, twarzoczaszka, klatka piersiowa,</b> <b>wielowodzie (AFI – 25))</b>

**Rycina 1.** Dysplazja tanatoforyczna w prenatalnym badaniu USG. Kość udowa skrócona, objaw „stuchawki telefonicznej”.**Rycina 2.** Dysplazja tanatoforyczna w prenatalnym badaniu USG. Hipoplazja klatki piersiowej z powiększonym obwodem brzucha. Objaw „korka od szampana”. Wielowodzie.**Rycina 3.** Dysplazja tanatoforyczna w prenatalnym badaniu USG. Skrócenie kości ramiennej. 33 tydzień ciąży.

Pietryga M, et al.



**Rycina 4.** Dysplazja tanatoforyczna w prenatalnym badaniu USG. Profil płodu z siodełkowatym nosem oraz wysklepionym czołem. 33 tydzień ciąży.



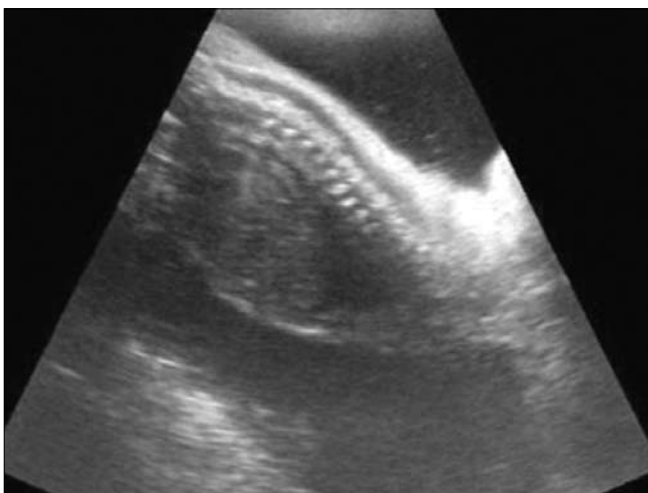
**Rycina 7.** Dysplazja tanatoforyczna w prenatalnym badaniu USG. Obrzęk przedramienia u płodu wraz ze skróceniem kości przedramienia. 33 tydzień ciąży.



**Rycina 5.** Dysplazja tanatoforyczna w prenatalnym badaniu USG. Objawy dysmorfii twarzy płodu - nisko osadzone ucho. 33 tydzień ciąży.



**Rycina 8.** Dysplazja tanatoforyczna w prenatalnym badaniu USG. Powiększony wymiar dwuciemienny z prawidłowym (owalnym) obwodem główki płodu. 33 tydzień ciąży.



**Rycina 6.** Dysplazja tanatoforyczna w prenatalnym badaniu USG. Deformacja kręgosłupa, lordoza lędźwiowa. 33 tydzień ciąży.

W badaniu po urodzeniu zostały potwierdzone wszystkie nieprawidłowości stwierdzone w prenatalnym badaniu USG: skrócenie kończyn, hipoplazja klatki piersiowej, dysmorfia głowy i twarzy.

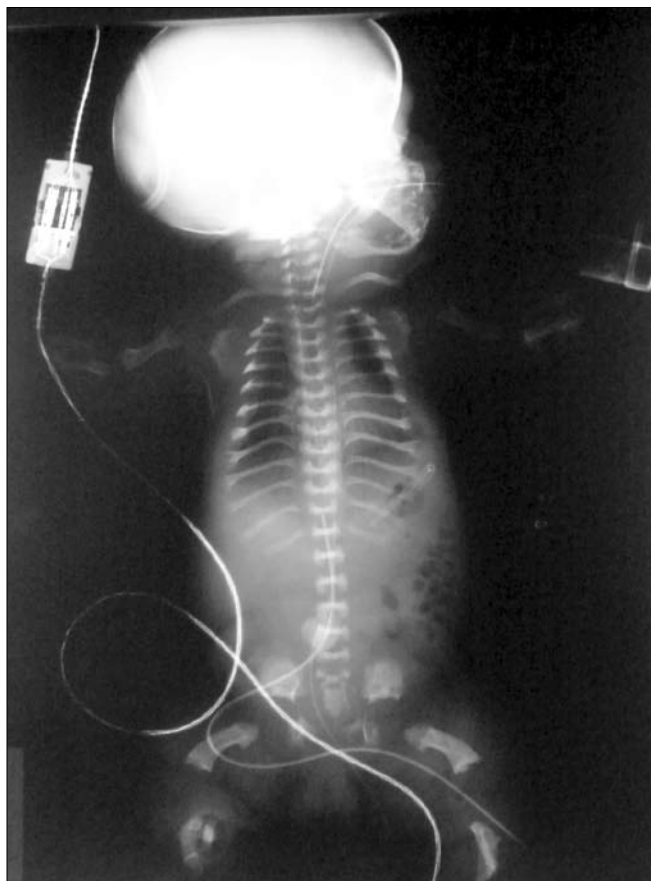
Niektóre z tych cech przedstawione są na rycinach 10 i 11.

Dodatkowo wykonane zdjęcie RTG noworodka potwierdziło istnienie kości udowych w kształcie „słuchawek telefonicznych”, zwężającej się dogłowowo, hipoplastycznej klatki piersiowej, płaskich trzonów kręgów, powiększonej głowy oraz „siodełkowatego” nosa. Powyższe cechy są przedstawione na rycinie 9.

Noworodek bezpośrednio po porodzie został przekazany do oddziału intensywnej terapii neonatologicznej gdzie po około 3 tygodniach doszło do jego zgonu z powodu niewydolności oddechowej.



Dysplazja tanatoforyczna u płodu – opis przypadku.



**Rycina 9.** Dysplazja tanatoforyczna w badaniu RTG noworodka po porodzie. Opis w tekście.



**Rycina 10.** Dysplazja tanatoforyczna u noworodka. Opis w tekście.



**Rycina 11.** Dysplazja tanatoforyczna u noworodka. Opis w tekście.

## Podsumowanie

W opisanym przypadku płodu z dysplazją tanatoforyczną udokumentowano szereg cech przemawiających za tym rozpoznaniem. Obecność nieprawidłowości anatomicznych u płodu opisanych w badaniu ultrasonograficznym, w dużym stopniu upoważniała do postawienia wstępnego rozpoznania jednego z podtypów letalnej postaci kostno-szkieletowej. Konfiguracja cech sonograficznych przemawiała za występowaniem dysplazji letalnej typu 1. Brak występowania czaszki w kształcie „trójlistnej kończyny” oraz występowanie zakrzywionych kości udowych pozwoliło wykluczyć typ 2 dysplazji śmiertelnej, ponieważ cechy te mają największą moc różnicującą wymienione dwa podtypy wady.

Wczesne rozpoznanie skrócenia wszystkich kości długich (23 tydzień ciąży) oraz nieprawidłowy obraz klatki piersiowej skłoniły do wykonania badań genetycznych w kierunku aberracji chromosomalnych (amniopunkcja genetyczna) oraz dodatkowych testów na obecność najczęstszych mutacji występujących w nieletalnych postaciach dysplazji chrzęsto-kostnych.

Uzyskanie prawidłowego wyniku kariotypu (46, XX) oraz wynik ujemny w kierunku opisanych mutacji w wadach nieletalnych, wskazywało na występowanie u opisanego płodu dysplazji tanatoforycznej. Większość przypadków dysplazji letalnych przebiega z prawidłowym kariotypem, częściej dotknięte są płody płci męskiej. Opisywano także przypadki dysplazji z inwersją chromosomu 10 [12].

W naszym materiale opisywaliśmy uprzednio przypadek dysplazji tanatoforycznej, zdiagnozowany w II trymestrze ciąży. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono wszystkie cechy odpowiadające podtypowi letalnemu wady: skrócenie kości długich kończyn, deformację twarzoczaszki (hiperteloryzm, „siodelkowaty” profil twarzy), powiększony obwód główki, hipoplazyczną klatkę piersiową.

Natomiast indeks płynu owodniowego był prawidłowy (AFI 11cm), co jest rzadziej spotykaną cechą w tym typie wady. Zgon noworodka nastąpił 48 godzin po porodzie [6].

Ostatecznym potwierdzeniem występowania u opisywanego płodu dysplazji o charakterze letalnym, oprócz szczegółowych badań ultrasonograficznych, mogłoby być uzyskanie wyniku w kierunku obecności mutacji, które najczęściej występują w przypadku dysplazji letalnych.

Z powodu skierowania pacjentki do szpitala w zaawansowanej ciąży (33 tydzień) oraz jej krótkiego pobytu w Klinice Położnictwa i Chorób Kobiety, badania te nie zostały wykonane.

Rozwiązanie ciąży w opisywanym przypadku cięciem cesarskim wynikało z dużego ryzyka wystąpienia niewspółmierności porodowej, ze względu na znacznie powiększony obwód główki, przy położeniu miednicowym płodu u pierwiastki. W przypadkach pewnego rozpoznania wady letalnej, ze względu na skrajnie niekorzystne rokowanie, wg niektórych autorów, zaleca się indukcję porodu przedwczesnego, co ma uchronić matkę od ryzyka związanego z wykonywaniem cięcia cesarskiego [13].

W opisywanym przypadku, badania postnatalne oraz konsultacja genetyka potwierdziły występowanie wady letalnej, co skutkowało zgonem noworodka w 1 miesiącu życia.

## Piśmiennictwo

1. Merz E. Diagnostyka ultrasonograficzna w ginekologii i położnictwie. Wrocław: Elsevier Urban&Partner, 2004, t. 2, 342.
2. Tavormina P, Shiang R, Thompson L, [et al.]. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet.* 1995, 9, 321-328.
3. Bellus G, Bamshad M, Przylepa K, [et al.]. Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN): phenotypic analysis of a new skeletal dysplasia caused by a Lys650Met mutation in fibroblast growth factor receptor 3. *Am J Med Genet.* 1999, 85, 53-65.
4. Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence and mutation rate of achondroplasia in the Italian Multicentre Monitoring System for Birth Defects. *Basic Life Sci.* 1988, 48, 11-15.
5. Spranger J, Maroteaux P. The lethal osteochondrodysplasias. *Adv Hum Genet.* 1990, 19, 331-332.
6. Pietryga M, Brązert K, Brązert J, [et al.]. Diagnosis of thanatophoric dysplasia – a case report. *Arch Perinat Med.* 2001, 7, 56-58.
7. Isaacson G, Blakemore K, Chervenak F. Thanatophoric dysplasia with cloverleaf skull. *Am J Dis Child.* 1983, 137, 896-898.
8. Chervenak F, Blakemore K, Isaacson G, [et al.]. Antenatal sonographic findings of thanatophoric dysplasia with cloverleaf skull. *Am J Obstet Gynecol.* 1983, 146, 984-985.
9. Pena S, Goodman H. The genetics of thanatophoric dwarfism. *Pediatrics.* 1973, 51, 104-109.
10. Sawai H, Komori S, Tanaka H, [et al.]. Prenatal diagnosis of achondroplasia using the nested polymerase chain reaction with modified primer sets. *Fetal Diagn Ther.* 1996, 11, 407-413.
11. Shiang R, Thompson L, Zhu Y, [et al.]. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell.* 1994, 78, 335-342.
12. Truszczyk B, Rubersz-Adamska G, Gontarek W, [et al.]. Inversion of chromosome 10 in a fetus with osteochondrodysplasia. *Ginekol Pol.* 1994, 65, 207-214.
13. Merz E. Diagnostyka ultrasonograficzna w ginekologii i położnictwie. Wrocław: Elsevier Urban&Partner, 2004, t. 2, 343.